



(12)

**SOLICITUD de PATENTE**

(43) Fecha de publicación: 08/07/2004 (51) Int. Cl. 7: **A61K 31/4985**, A61P 15/10,  
A61P 09/00, C07D 209/00,  
(22) Fecha de presentación: 02/12/2003 C07D 221/00, C07D 241/00,  
(21) Número de solicitud: PA03011082 C07D 471/14

(86) Número de solicitud PCT: **US 02/11791**

(87) Número de publicación PCT: **WO 02/098877 (12/12/2002)**

(30) Prioridad(es): 05/06/2001 US 60/296,023

(71) Solicitante:  
**LILLY ICOS LLC**  
1209 Orange Street 19801 Wilmington Delaware US

(72) Inventor(es):  
**JASON SCOTT SAWYER.**  
5718 North Winthrop  
Avenue Indianapolis Indiana 46220 US

(74) Representante:  
**GLORIA G. ISLA DEL CAMPO**  
San Francisco 310 Distrito Federal 03100 MX

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRAZINO-1',2': 1,6-PRIRIDO-3,4-B-INDOL-1,4-DIONA.**

(54) Title: **PYRAZINO 1',2':1,6 PYRIDO 3,4-B INDOLE1,4-DIONE DERIVATIVES.**

(57) **Resumen**

Se describen compuestos de la formula estructural general (I) y el uso de los compuestos y sales y solvatos de los mismos, como agentes terapeuticos. En particular, la invencion se refiere a compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa especifica de 3', 5' -monofosfato de guanosina ciclico (PDE especifico de GMPc), en particular PDE5, y tienen utilidad en una variedad de areas terapeuticas en las cuales dicha inhibicion se considera benefica, incluyendo el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disfuncion erectil.

(57) **Abstract**

Compounds of the general structural formula (I), and use of the compounds and salts and solvates thereof, as thereapeutic agents. In particular, the invention relates to compounds that are potent and selective inhibitors of cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate specific phosphodiesterase (cGMP-specific PDE), in particular PDE5, and have utility in a variety of therapeutic areas wherein such inhibition is considered beneficial, including the treatment of cardiovascular disorders and erectile dysfunction.

DERIVADOS DE PIRAZINO-1',2':1,6-PIRIDO-3,4-B-INDOL-

1,4-DIONA

CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Está invención se refiere a una serie de compuestos, a métodos para preparar los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos, y a su uso como agentes terapéuticos.

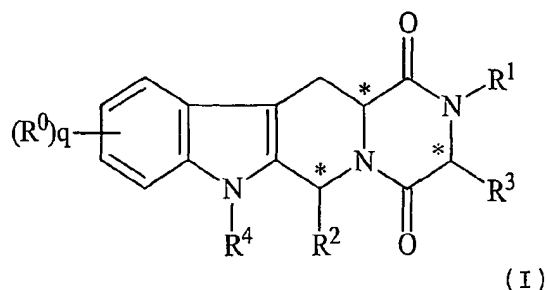
10 En particular, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa específica de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (PDE específico de GMPc), en particular PDE5, y tienen utilidad en una variedad  
15 de áreas terapéuticas en las cuales dicha inhibición se considera benéfica, incluyendo el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disfunción eréctil.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos que tienen la fórmula estructural general (I):

25



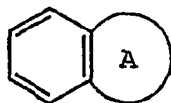
en la cual:

$R^0$ , de manera independiente, se selecciona del grupo que consiste de halógeno y alquilo de  $C_{1-6}$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de  
 10 hidro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , halogeno-alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , cicloalquil( $C_{3-8}$ )-alquilo de  $C_{1-3}$ , aril-alquilo de  $C_{1-3}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )arilo, y heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ ;

15  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de un anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido que se selecciona del grupo que consiste de benceno, tiofeno, furano, y piridina, y un anillo bicíclico opcionalmente sustituido

20



en el cual el anillo fusionado A es un anillo de 5 o  
 6 eslabones, saturado o parcial o completamente  
 25 insaturado, y comprende átomos de carbono y

opcionalmente uno o dos heteroátomos que se seleccionan a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste de hidro y alquilo de  $C_{1-6}$ ,

5           o  $R^1$  y  $R^3$  forman juntos un componente de cadena alquilo o alqueno de 3 o 4 eslabones de un anillo de 5 o 6 eslabones;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo  
10 de  $C_{3-8}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )-arilo, aril-  
alquilo de  $C_{1-3}$ , heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ ,  $C(=O)R^a$ ,  
arilo, heteroarilo,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)-NR^aR^b$ ,  $C(=S)NR^aR^b$ ,  
 $SO_2R^a$ ,  $SO_2OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $S(=O)R^a$ ,  $S(=O)NR^aR^b$ ,  $C(=O)NR^a$ -  
alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$ ,  $C(=O)NR^a$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-Het,  $C(=O)$ -  
15 alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo,  $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-heteroarilo,  
alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo sustituido con uno o más de  
 $SO_2NR^aR^b$ ,  $NR^aR^b$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $NR^aSO_2CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $C(=O)R^a$ ,  
 $OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ , y O-alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ ,  
alquilen( $C_{1-4}$ )-Het, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-  
20 arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-heteroarilo,  
alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -Het, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ - $NR^aR^b$ ,  
alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aC(=O)R^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )-  
O-alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )-  
 $C(=O)OR^a$ , y alquilen( $C_{1-4}$ )-O-alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)OR^a$ ;

25           Het representa un anillo heterocíclico de 5

o 6 eslabones, saturado o parcial o completamente insaturado, que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, y sustituido opcionalmente con  
 5 alquilo de  $C_{1-4}$  o  $C(=O)OR^a$ ;

$R^a$  se selecciona del grupo que consiste de hidro, alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo, aril-alquilo de  $C_{1-3}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )-arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ , y alquilen( $C_{1-3}$ )-heteroarilo;

10  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste de hidro, alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de  $C_{1-3}$ , heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )- $N(R^a)_2$ , alquilen( $C_{1-3}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-3}$ )-Het, halogeno-alquilo de  $C_{1-3}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ ,  
 15 heterocicloalquilo de  $C_{3-8}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )-heteroarilo, alquilen( $C_{1-3}$ )- $C(=O)OR^a$ , y alquilen( $C_{1-3}$ )-heterocicloalquilo de  $C_{3-8}$ ;

o  $R^a$  y  $R^b$  se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 eslabones, que contiene opcionalmente  
 20 por lo menos un heteroátomo;

q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

las sales e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en la presente  
 25 invención, el término "alquilo" incluye grupos

hidrocarburo de cadena recta y ramificados que contienen el número indicado de átomos de carbono, típicamente metilo, etilo, y grupos propilo y butilo de cadena recta y ramificados. El grupo hidrocarburo  
5 puede contener hasta 16 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye "alquilo con estructura en puente", por ejemplo, un grupo hidrocarburo bicíclico o policíclico de  $C_6$ - $C_{16}$ , por ejemplo, norbornilo, adamantilo, biciclo[2.2.2]-octilo, biciclo[2.2.1]heptilo,  
10 biciclo[3.2.1]-octilo, y decahidronaftilo. El término "cicloalquilo," se define como un grupo hidrocarburo cíclico de  $C_3$ - $C_8$ , por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y ciclopentilo.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se  
15 definen de manera idéntica como "alquilo", excepto que contienen un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono, respectivamente. "Cicloalquenilo" se define en forma similar a cicloalquilo, excepto que está presente en el anillo  
20 un enlace doble carbono-carbono.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Por ejemplo, el término "alquilen( $C_{1-3}$ )arilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono,  
25 y está sustituido con un grupo arilo.

El término "halo" o "halógeno" se define en la presente invención para incluir fluoro, bromo, cloro y yodo.

El término "halogenoalquilo" se define en la presente invención como un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes halo, ya sea fluoro, cloro, bromo o yodo. De igual manera, "halogeno-cicloalquilo" se define como un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término "arilo," sólo o en combinación, se define en la presente invención como un grupo aromático monocíclico o policíclico, de preferencia un grupo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo, fenilo o naftilo. A menos que se indique de otra manera, un grupo "arilo" puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más, y en particular uno a tres, grupos halo, hidroxil,  $C(=O)OR^a$ , hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halogenoalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfinilo, y alquilsulfonilo. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-nitrofenilo, y similares. Los términos "aril-alquilo de  $C_{1-3}$ " y "heteroaril-

alquilo de  $C_{1-3}$ " se definen como un grupo arilo o heteroarilo que tiene un sustituyente alquilo de  $C_{1-3}$ .

El término "heteroarilo" se define en la presente invención como un sistema de anillo  
5 monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático, y el cual puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más, y en  
10 particular uno a tres, sustituyentes tales como halo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halogenoalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfinilo, y alquilsulfonilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo,  
15 furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, y tiadiazolilo.

El término "Het" se define como grupos  
20 monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre. Un grupo "Het" también puede contener un grupo oxo (=O) unido al anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos Het  
25 incluyen 1,3-dioxolanilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo,



pirrolidinilo, piperazinilo, un pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, morfolinilo, tiofolinilo, piperidinilo, 1,4-ditiano y 1,4-dioxano.

El término "hidroxi" se define como -OH.

5 El término "alcoxi" se define como -OR, en el cual R es alquilo.

El término "alcoxialquilo" se define como un grupo alquilo en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi. El término  
10 "(alquiltio)alquilo," se define de manera similar a la de alcoxialquilo, excepto que está presente un átomo de azufre, en vez de un átomo de oxígeno.

El término "hidroxialquilo" se define como un grupo hidroxi unido a un grupo alquilo.

15 El término "amino" se define como -NH<sub>2</sub>, y el término "alquilamino" se define como -NR<sub>2</sub>, en el cual por lo menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno.

El término "acilamino" se define como  
20 RC(=O)N, en el cual R es alquilo o arilo.

El término "alquiltio" se define como -SR, en el cual R es alquilo.

El término "alquilsulfinilo" se define como R-SO<sub>2</sub>, en el cual R es alquilo.

25 El término "alquilsulfonilo" se define como

R-SO<sub>3</sub>, en el cual R es alquilo.

El término "nitro" se define como -NO<sub>2</sub>.

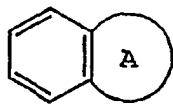
El término "trifluorometilo" se define como  
-CF<sub>3</sub>.

5 El término "trifluorometoxi" se define como  
-OCF<sub>3</sub>.

El término "ciano" se define como -CN.

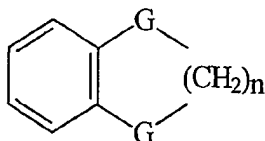
En una modalidad preferida, q es 0, o R<sup>0</sup> se  
selecciona del grupo que consiste de halógeno y  
10 alquilo de C<sub>1-3</sub>.

En un grupo preferido de compuestos de la  
fórmula (I), R<sup>2</sup> se representa mediante



15

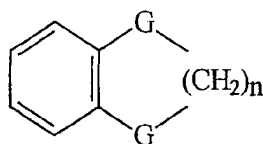
en el cual el anillo bicíclico puede representar, por  
ejemplo, naftaleno o indeno, o un heterociclo, tal  
como benzoxazol, benzotiazol, benzisoxazol,  
bencimidazol, quinolina, indol, benzotiofeno, o  
20 benzofurano, o



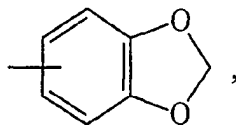
en la cual n es un número entero de 1 o 2, y G, de  
25 manera independiente, es C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, O, S, o NR<sup>a</sup>. El

anillo bicíclico que comprende al sustituyente  $R^2$  típicamente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono de un anillo fenilo.

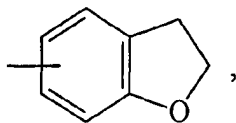
En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula (I),  $R^2$  está representado por un anillo bicíclico opcionalmente sustituido



en el cual  $n$  es 1 o 2, y  $G$ , de manera independiente, son  $C(R^a)_2$  u  $O$ . Los sustituyentes  $R^2$  especialmente preferidos incluyen

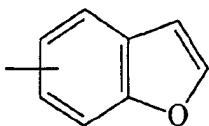


15



y

20

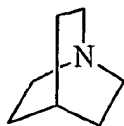


Dentro de este grupo particular de compuestos, los ejemplos no limitativos de sustituyentes para el anillo bicíclico incluyen

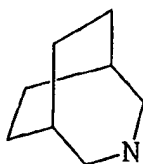
halógeno (por ejemplo, cloro), alquilo de  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo, etilo, o i-propilo),  $OR^a$  (por ejemplo, metoxi, etoxi, o hidroxilo),  $CO_2R^a$ , halogenometilo o halogenometoxi (por ejemplo, trifluorometilo o trifluorometoxi), ciano, nitro, y  $NR^aR^b$ .

En una modalidad preferida,  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)R^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )-Het, alquilen( $C_{1-4}$ )-heteroarilo, alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -Het, alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$  y alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aC(=O)R^a$ .

En modalidades más preferidas,  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $C(=O)R^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ , y alquilen( $C_{1-4}$ )-Het, en el cual Het se selecciona del grupo que consiste de piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, tetrahydrofurano, piperidinilo,



, y

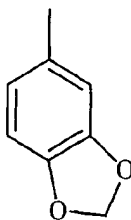


;

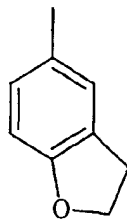
alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con uno  
 a tres grupos que se seleccionan del grupo que  
 consiste de C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN,  
 OR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>a</sup>, alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, O-  
 5 alquilen(C<sub>1-4</sub>)-arilo, y O-alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 alquilen(C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a</sup>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 y alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NHC(=O)R<sup>a</sup>.

En modalidades especialmente preferidas, q  
 10 es 0 o R<sup>0</sup> se selecciona del grupo que consiste de  
 halógeno y metilo; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que  
 consiste de hidro, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y halógeno-alquilo  
 de C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de

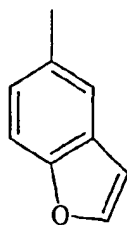
15



20

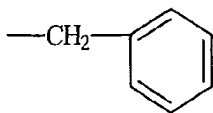


25



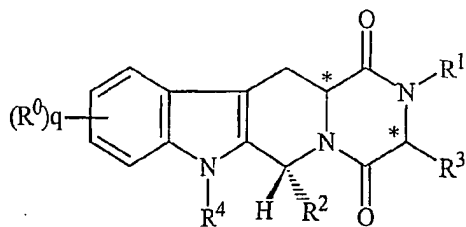
$R^3$  es alquilo de C1-6; y  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , y

5



Una subclase especialmente preferida de compuestos dentro del campo general de la fórmula (I) está representada por compuestos de la fórmula (II)

10



15

(II)

y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos, y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros. La presente invención incluye tanto mezclas de estereoisómeros como estereoisómeros separados individuales de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir

25

en formas tautoméricas, y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros separados individuales de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser sales ácidas de adición que se forman con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales apropiadas incluyen, pero no se limitan a, las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, bifosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato, y p-toluensulfonato. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden proveer sales de metal farmacéuticamente aceptables, en particular sales de metal alcalino y sales de metal alcalinotérreo, con bases. Los ejemplos incluyen las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE5 específica de GMPc. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son de interés para ser utilizados en terapia, en específico para el tratamiento de una variedad de condiciones en las cuales se considera benéfica la inhibición selectiva de PDE5.

Las fosfodiesterasas (PDEs) catalizan la hidrólisis de nucleótidos cíclicos, tales como monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) y monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Las PDEs han sido  
5 clasificadas por lo menos en 7 familias de isoenzima y están presentes en muchos tejidos (J.A. Beavo, *Physiol. Rev.*, 75, pág. 725 (1995)).

La inhibición de PDE5 es un objetivo particularmente atractivo. Un inhibidor potente y  
10 selectivo de PDE5 provee vasodilatación, relajación y efectos diuréticos, de los cuales todos son benéficos en el tratamiento de varios estados patológicos. La investigación en esta área ha llevado a varias clases de inhibidores basados en la estructura básica de  
15 GMPc (E. Sybertz et al., *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 7, p. 631 (1997)).

Por lo tanto, los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos de los inhibidores de PDE5 sugieren su utilidad en una variedad de estados  
20 patológicos en los cuales es deseable la modulación de la función de músculo liso, renal, hemostática, inflamatoria y/o endocrina. Los compuestos de la fórmula (I), por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo  
25 angina de Prinzmetal estable, inestable y variante,



hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia  
cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva  
crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma,  
síndrome de tensión respiratoria aguda, insuficiencia  
5 cardiaca congestiva, insuficiencia renal aguda y  
crónica, aterosclerosis, condiciones de persistencia  
reducida de los vasos sanguíneos (por ejemplo,  
angioplastia de coronaria transluminal post-  
percutánea o angioplastia de la carótida, o estenosis  
10 de injerto posterior a la cirugía de marcapasos),  
enfermedad vascular periférica, trastornos  
vasculares, tales como enfermedad de Raynaud,  
trombocitopenia, enfermedades inflamatorias, infarto  
al miocardio, apoplejía, bronquitis, asma crónica,  
15 asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma,  
osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática  
benigna, úlcera péptica,, disfunción eréctil  
masculina, disfunción sexual femenina y enfermedades  
caracterizadas por trastornos de la motilidad  
20 intestinal (por ejemplo, síndrome de intestino  
irritable).

Un uso especialmente importante es el  
tratamiento de disfunción eréctil masculina, la cual  
es una forma de impotencia y es un problema médico  
25 común. La impotencia se puede definir como una falta

de potencia, en el individuo masculino, para copular, y puede implicar la falta de capacidad para obtener la erección del pene o la eyaculación o ambas. La incidencia de disfunción eréctil se incrementa con la edad, con un 50% aproximadamente de los hombres mayores de 40 años edad que padecen de algún grado de disfunción eréctil.

Además, un uso importante adicional es el tratamiento de trastorno de excitación femenina, también denominado trastorno de excitación sexual femenina. Los trastornos de excitación femenina se definen como una incapacidad recurrente de obtener o mantener una respuesta de lubricación/turgencia adecuada de excitación sexual hasta completar la actividad sexual. La respuesta de excitación consiste de vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal, y expansión y turgencia de los genitales externos.

Por lo tanto, se contempla que los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de disfunción eréctil masculina y trastorno de excitación sexual femenina. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que contenga cualquier

entidad, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil en un animal del género masculino y trastornos de excitación en un animal de género  
5 femenino, incluyendo humanos.

El término "tratamiento" incluye prevención, reducción, detención o reversión del avance o gravedad de la condición o síntomas que están siendo tratados. Como tal, el término "tratamiento" incluye  
10 la administración médica tanto terapéutica y/o profiláctica, según sea apropiado.

También se entiende que se puede administrar "un compuesto de la fórmula (I)", o una sal o solvato del mismo fisiológicamente aceptable, como el  
15 compuesto puro, o como una composición farmacéutica que contenga a cualquier entidad.

Aunque los compuestos de la invención se contemplan principalmente para el tratamiento de disfunción sexual en humanos, tal como disfunción eréctil masculina y trastorno de excitación femenina,  
20 estos también se pueden utilizar para el tratamiento de otros estados patológicos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención es proveer un compuesto de la  
25 fórmula (I) para que se utilice en el tratamiento de

angina estable, inestable y variante (angina de Prinzmetal), hipertensión, hipertensión maligna, feocromocitoma, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca  
5 congestiva, síndrome de tensión respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda y crónica, aterosclerosis, condiciones de persistencia reducida de los vasos sanguíneos (por ejemplo, angioplastia de coronaria transluminal post-percutánea (post-PTCA por sus  
10 siglas en inglés), o estenosis de injerto posterior a la cirugía de marcapasos), enfermedad vascular periférica, trastornos vasculares, tales como enfermedad de Raynaud, trombocitopenia, enfermedades inflamatorias, profilaxis de infarto al miocardio,  
15 profilaxis de apoplejía, apoplejía, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina o enfermedades caracterizadas por  
20 trastornos de la motilidad intestinal (por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS por sus siglas en inglés)).

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un compuesto  
25 de la fórmula (I) para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de las condiciones y trastornos antes mencionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para tratar las  
5 condiciones y trastornos antes mencionados en un cuerpo humano o no humano, el cual comprende administrar a dicho cuerpo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante administración por vía oral, bucal, por inhalación, sublingual, rectal, vaginal, trans-ureteral, nasal, tópica, percutánea, es decir,  
15 transdérmica, o parenteral (incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intra-coronaria). Se puede conseguir la administración por vía parenteral utilizando una aguja y una jeringa o utilizando una técnica a  
20 presión elevada, tal como POWDERJECT™.

La administración por vía oral de un compuesto de la invención es la vía de administración preferida. La administración por vía oral es la más conveniente y evita las desventajas asociadas con  
25 otras vías de administración. Para los pacientes que

padecen de un trastorno de la deglución o de dificultades en la absorción de fármaco después de la administración por vía oral, el fármaco se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo por vía sublingual o bucal.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas apropiadas para ser utilizadas en la presente invención incluyen aquellas en las cuales el ingrediente activo se administra en una cantidad efectiva para obtener su propósito pretendido. De manera más específica, una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad efectiva para prevenir el desarrollo de, o para mitigar, los síntomas existentes del individuo que está siendo tratado. La determinación de las cantidades efectivas está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en especial a la luz de la descripción detallada suministrada en la presente invención.

Una "dosis terapéuticamente efectiva" se refiere a esa cantidad del compuesto que da como resultado la obtención del efecto deseado. Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos utilizando procedimientos farmacéuticos normales en cultivos celulares o en animales para experimentación, por ejemplo, para

determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, el cual se expresa como la relación entre  $DL_{50}$  y  $DE_{50}$ . Se prefieren los compuestos que presenten índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos a partir de dichos datos se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación para uso en humanos. Las dosis de dichos compuestos de preferencia quedan dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyan la  $DE_{50}$  con muy poca o sin ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación utilizada, y de la vía de administración utilizada.

El médico individual puede elegir la formulación exacta, la vía de administración y la dosificación en vista de la condición del paciente. La cantidad e intervalo de dosis se puede ajustar en forma individual para proveer niveles plasmáticos de la porción activa que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La cantidad de composición administrada

depende del individuo que está siendo tratado, del peso del individuo, de la gravedad del padecimiento, de la forma de administración y del juicio del médico que prescribe.

5 De manera específica, para la administración a un humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las condiciones y trastornos antes identificados, las dosis orales de un compuesto de la fórmula (I) por lo general son de 0.5 aproximadamente hasta 1000  
10 mg aproximadamente por día para un paciente adulto promedio (70 kg). Por lo tanto, para un paciente adulto típico, las tabletas o cápsulas individuales contienen desde 0.2 hasta 500 mg de compuesto activo, en un vehículo o diluyente farmacéuticamente  
15 aceptable apropiado, para la administración en dosis individuales o múltiples, una o varias veces al día. Las dosis para la administración por vía intravenosa, bucal o sublingual típicamente son de 0.1 a 500 mg por dosis individual, según se requiera. En la  
20 práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que sea más apropiado para un paciente individual, y las dosis varían con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso promedio, pero  
25 pueden existir casos individuales en los cuales se



ameriten dosis más altas o más bajas, y tales dosis están dentro del campo de esta invención.

Para uso en humanos, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) sólo, pero por lo general  
5 se administra mezclado con un vehículo farmacéutico que se selecciona con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para ser utilizadas de conformidad con la presente invención  
10 pueden, por lo tanto, formularse en un modo convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos de la fórmula (I)  
15 como preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar en una forma convencional, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, disolución,  
20 granulación, preparación de grageas, lixiviación, emulsificación, encapsulación, entrampamiento o liofilización convencionales. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cuando una cantidad terapéuticamente  
25 efectiva de un compuesto de la presente invención se

administra por vía oral, la composición típicamente está en forma de una tableta, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de tableta, la composición puede contener, de manera  
5 adicional, un vehículo sólido, tal como una gelatina o un coadyuvante. La tableta, cápsula y polvo contienen de 5% aproximadamente hasta 95% aproximadamente del compuesto de la presente invención, y de preferencia de 25% aproximadamente  
10 hasta 90% aproximadamente del compuesto de la presente invención. Cuando se administran en forma líquida, se puede agregar un vehículo líquido tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición también  
15 puede contener solución salina fisiológica, solución de dextrosa o soluciones de otros sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de 0.5% aproximadamente hasta 90% aproximadamente en peso de un compuesto de la  
20 presente invención, y de preferencia de 1% aproximadamente hasta 50% aproximadamente de un compuesto de la presente invención.

Cuando se administra mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea una cantidad  
25 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

presente invención, la composición está en forma de una solución acuosa libre de pirógenos, parenteralmente aceptable. La preparación de dichas soluciones parenteralmente aceptables, con las 5 debidas consideraciones respecto a pH, isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de la habilidad en la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente, además de un compuesto de la presente 10 invención, un vehículo isotónico.

Para la administración por vía oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando un compuesto de la fórmula (I) con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la 15 técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos presentes se puedan formular como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, papillas, suspensiones, y similares, para que un paciente que será tratado pueda ingerirlos. Las 20 preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener agregando un compuesto de la fórmula (I) con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares 25 apropiados, si se desea, para obtener tabletas o

núcleos de grageas. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, materiales de relleno y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes.

5           Para la administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran de manera conveniente en forma de una presentación de aspersion en aerosol a partir de empaques presurizados o de un nebulizador, utilizando  
10 un propelente apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosis proveyendo una válvula que suministre una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, que contengan una mezcla en  
15 polvo del compuesto y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón, para ser utilizados en un inhalador o insuflador.

Se pueden formular los compuestos para administración parenteral mediante inyección, por  
20 ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampolletas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservador agregado. Las  
25 composiciones pueden tomar formas tales como

suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes suspensores, estabilizadores y/o dispersantes.

5           Las formulaciones farmacéuticas para administración por vía parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. De manera adicional, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como  
10 suspensiones oleosas para inyección apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos o ésteres de ácido graso sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de  
15 la suspensión. De manera opcional, las suspensiones también pueden contener estabilizadores apropiados o agentes que incrementen la solubilidad de los compuestos y que permitan la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa,  
20 una composición de la presente invención puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de utilizarla.

Los compuestos de la presente invención  
25 también se pueden formular, por ejemplo, como

composiciones rectales, tales como supositorios o enemas para retención, que contengan bases convencionales para supositorio. Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos  
5 también se pueden formular como una preparación para depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo en forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo,  
10 los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo como una sal muy poco soluble.

15 Muchos de los compuestos de la presente invención se pueden proveer como sales que contengan contra-iones farmacéuticamente compatibles. Dichas sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que conservan la efectividad  
20 biológica y las propiedades de los ácidos libres, y que se obtienen mediante reacción con bases inorgánicas u orgánicas apropiadas.

En particular, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) por vía oral, bucal o  
25 sublingual en forma de tabletas que contengan

excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solo o mezclado con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan agentes saborizantes o colorantes.

5 Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes suspensores. También se puede inyectar un compuesto por vía parenteral, por ejemplo en forma intravenosa, intramuscular, subcutánea o intra-  
10 coronaria. Para la administración por vía parenteral, el compuesto se utiliza mejor en forma de una solución acuosa estéril la cual puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales, o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer que la  
15 solución sea isotónica con la sangre.

Para uso veterinario, se administra un compuesto de la fórmula (I) o una sal no tóxica del mismo, como una formulación apropiadamente aceptable de conformidad con la práctica veterinaria normal. El  
20 médico veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración que sea más apropiada para un animal particular.

Por lo tanto, la invención provee en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que  
25 comprende un compuesto de la fórmula (I), junto con

un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprenda un compuesto  
5 de la fórmula (I), cuyo procedimiento comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), junto con un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable.

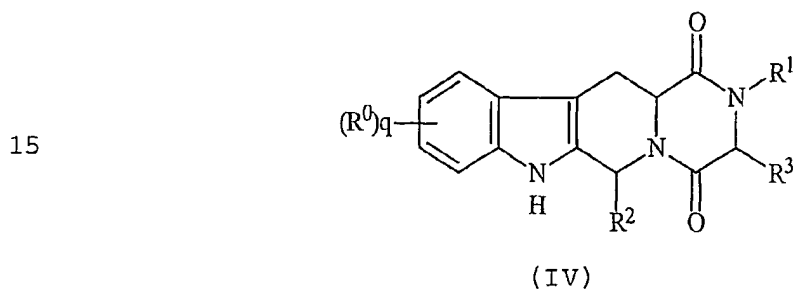
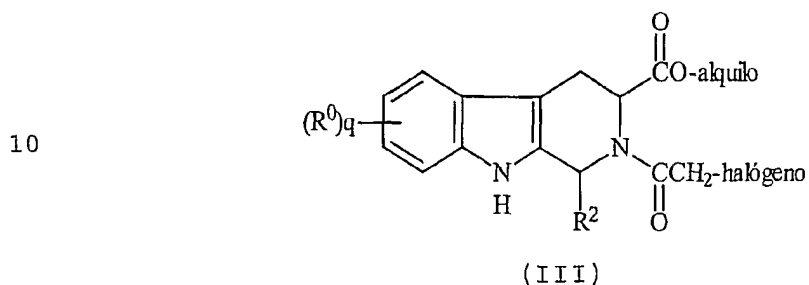
En una modalidad particular, la invención  
10 incluye una composición farmacéutica para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil en un animal del género masculino, o trastornos de la excitación en un animal del género femenino, incluyendo humanos, que comprende un  
15 compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante cualquier método apropiado conocido  
20 en la técnica, o mediante los siguientes procedimientos los cuales forman parte de la presente invención. En los métodos siguientes,  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , son como se definieron en la fórmula estructural (I) anterior. En particular, se pueden preparar los  
25 compuestos de la fórmula estructural (I) de



conformidad con los siguientes esquemas de síntesis.

Existen varios métodos para sintetizar  $\beta$ -carbolinas. Por ejemplo, la patente E.U.A. No. 5,859,006 para Daugan, incorporada en la presente  
 5 invención para referencia, describe la preparación de compuestos de las fórmulas estructurales (III) y (IV):



Se pueden preparar los compuestos de la  
 20 fórmula estructural (I) en una forma análoga a la de un compuesto de la fórmula estructural (IV) utilizando materiales de partida sustituidos en forma apropiada.

De manera alternativa, se puede preparar un  
 25 compuesto de la fórmula estructural (IV), después se

puede alquilar o acilar directamente el nitrógeno del indol para proveer el sustituyente  $R^4$  deseado. La preparación de índoles N-sustituídos es bien conocida por los expertos en la técnica.

5           Se debe entender que se pueden utilizar grupos protectores de conformidad con los principios generales de química orgánica de síntesis para proveer compuestos de la fórmula estructural (I). Los reactivos formadores del grupo protector, tales como  
10 cloroformiato de bencilo y cloroformiato de tricloroetilo, son bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase T.W. Greene et al. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición", John Wiley and Sons, Inc., NY, NY (1999). Estos  
15 grupos protectores se retiran cuando sea necesario utilizando condiciones en medio básico, ácido o de hidrogenolisis apropiadas conocidas por los expertos en la técnica. Por consiguiente, los expertos en la técnica pueden preparar compuestos de la fórmula  
20 estructural (I) no ejemplificados específicamente en la presente invención.

Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula (I), o un compuesto de la fórmula estructural (IV) se  
25 puede convertir en un compuesto de la fórmula

estructural (I). Por lo tanto, por ejemplo, se puede interconvertir un sustituyente R particular para preparar otro compuesto de la fórmula (I) sustituido de manera apropiada. Los ejemplos de interconversiones apropiadas incluyen, pero no se limitan a  $OR^a$  a hidroxilo utilizando medios apropiados (por ejemplo, utilizando un agente tal como  $SnCl_2$  o un catalizador a base de paladio, tal como paladio sobre carbón), o amino a amino sustituido, tal como acilamino o sulfonilamino, utilizando condiciones de acilación o sulfonilación estándar. Otras interconversiones incluyen indol N-H a indol N- $R^4$ , nitro a amino, y ciano a  $C(=O)OR^a$  o  $C(=O)NR^aR^b$ .

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) utilizando el método anterior como estereoisómeros individuales o como una mezcla racémica. Se pueden preparar los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención a partir de los racematos mediante resolución utilizando métodos conocidos en la técnica para la separación de mezclas racémicas en sus estereoisómeros constituyentes, por ejemplo, utilizando HPLC en una columna quirál, tal como Hypersil naftilurea, o utilizando separación de sales de estereoisómeros. Los compuestos de la invención se

pueden aislar en asociación con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de, o evaporación de, un solvente apropiado.

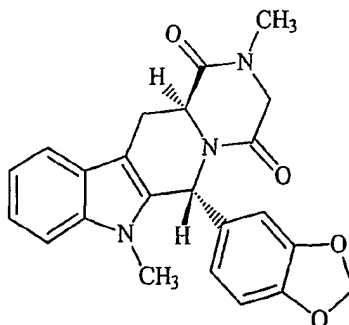
Se pueden preparar las sales ácidas de  
5 adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) que contengan un centro básico en una forma convencional. Por ejemplo, se puede tratar una solución de la base libre con un ácido apropiado, ya sea puro o en una solución  
10 apropiada, y la sal resultante se aísla ya sea mediante filtración o evaporando al vacío el solvente de reacción. En una forma análoga, se pueden obtener las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tratando una solución de un compuesto de  
15 la fórmula (I) con una base apropiada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resina de intercambio iónico. Por lo tanto, de conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para preparar un  
20 compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) seguido por (i) formación de la sal, o (ii) formación del solvato (por ejemplo hidrato).

Las siguientes abreviaturas adicionales se  
25 utilizan de aquí en adelante en la presente invención

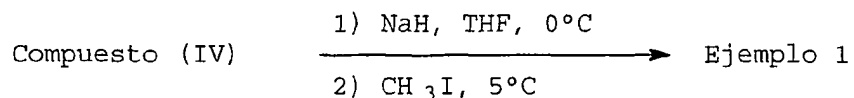
en los ejemplos acompañantes: ta (temperatura ambiente), min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimoles), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), lt (litro), ml (mililitros),  $\mu$ l (microlitro), DMSO (sulfóxido de dimetilo),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (diclorometano), IPA (alcohol isopropílico), MeOH (metanol), DMF (dimetilformamida),  $\text{AC}_2\text{O}$  (anhídrido acético)  $\text{Et}_3\text{N}$  (triethylamina),  $\text{MeNH}_2$  (metilamina), sat. (saturada(o)),  $\text{CH}_3\text{I}$  (yoduro de metilo), NaH (hidruro de sodio),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (cloruro de amonio),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sulfato de sodio), EtOAc (acetato de etilo),  $\text{SOCl}_2$  (cloruro de tionilo),  $\text{Et}_2\text{O}$  (éter dietílico),  $\text{CHCl}_3$  (cloroformo),  $\text{NaHSO}_4$  (bisulfato de sodio),  $\text{NaHCO}_3$  (bicarbonato de sodio), HCl (ácido clorhídrico), NaCl (cloruro de sodio) y THF (tetrahidrofurano).

#### EJEMPLO 1

(6R,12aS)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,7-dimetil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino[1',2':1,6]-pirido-[3,4-b]indol-1,4-diona



El ejemplo 1 se prepara en un paso a partir del compuesto (IV) mediante alquilación con yoduro de metilo. Bajo condiciones de reacción básicas, el compuesto (IV) se epimeriza completamente en la  
5 posición C12a.



Se agrega una solución del compuesto (IV)  
10 (1.95 g, 5.0 mmoles) en THF (60 ml) (que se prepara disolviendo el compuesto (IV) en THF caliente y se enfría hasta temperatura ambiente) a una suspensión de NaH (al 80% en aceite mineral, 260 mg, 9.1 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C bajo un manto de  
15 nitrógeno, en un periodo de 3 minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos después de lo cual se agrega, mediante goteo, CH<sub>3</sub>I (0.44 ml, 7.0 mmoles). La mezcla resultante se agita a 5°C durante 30 minutos adicionales después de lo cual  
20 se diluye la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). La capa orgánica se lava en forma sucesiva con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se elimina el solvente a presión reducida para proveer un sólido de color  
25 amarillo. El residuo se disuelve en una mezcla

hirviendo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml), THF (30 ml), y éter ter-butílico (20 ml), después se filtra la solución al vacío mientras está caliente. El precipitado sólido proveniente del material  
5 filtrado se recolecta mediante filtración al vacío y se seca en un horno al vacío a  $70^\circ\text{C}$  durante la noche para obtener el ejemplo 1 como un sólido de color blanco (1.62 g, 80%).

P.f.:  $386-387^\circ\text{C}$ .

10 CCF  $R_f$  (4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ) = 0.22.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.08 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75-6.58 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.32 (dd,  $J$  = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 3.98  
15 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J$  = 15.6, 4.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12-2.87 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.5, 161.3, 148.2, 148.0, 137.3, 131.6, 131.1, 125.9, 122.2, 119.6, 118.4, 109.1, 108.9, 108.3, 107.6, 101.3,  
20 52.0, 51.4, 50.9, 33.3, 29.9, 27.5 ppm.

API MS  $m/z$  404 [ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ ].

$[\alpha]_D^{22^\circ\text{C}}$  =  $-346.0^\circ$  ( $c$  = 1.0, DMSO).

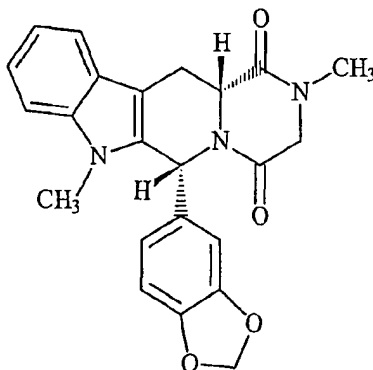
Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42.

25 Encontrado: C, 68.12, H, 5.56; N, 10.05.

Se confirma que la estereoquímica relativa del ejemplo 1 es la del isómero *trans* mediante una serie de experimentos de diferencia NOE (DMSO- $d_6$ ): sin incremento NOE proveniente del protón de C12a a 4.16 ppm hasta el protón de C6 a 6.98 ppm; sin incremento NOE proveniente del protón de C6 a 6.98 ppm hasta el protón de C6 a 4.16 ppm. La estereoquímica absoluta del ejemplo 1 se confirma mediante un experimento de dicroísmo circular empírico.

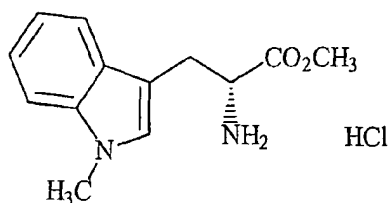
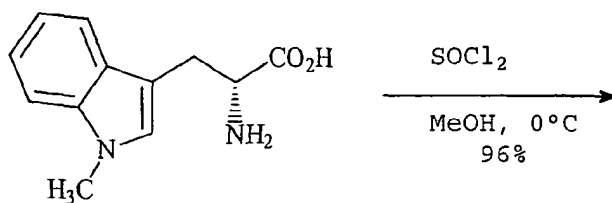
#### EJEMPLO 2

(6R,12aR) - 6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,7-dimetil-  
2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazinol[1,2':1,6]-pirido-  
[3,4-b]indol-1,4-diona

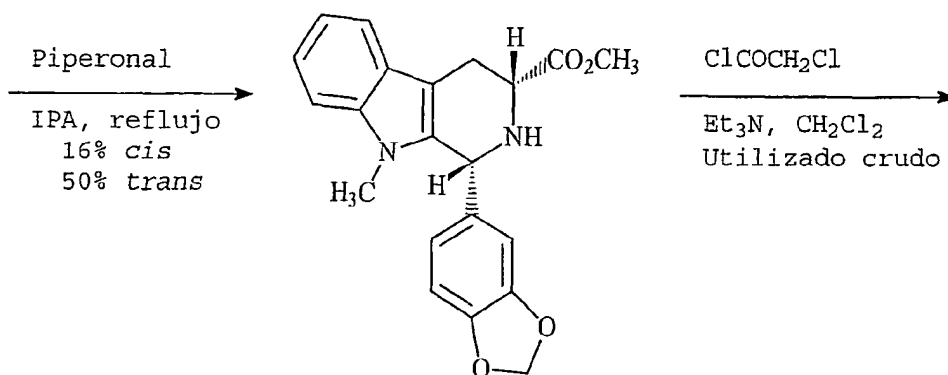


El ejemplo 2 se prepara a partir de 1-metil-D-triptófano como se muestran en el siguiente esquema de síntesis 2.

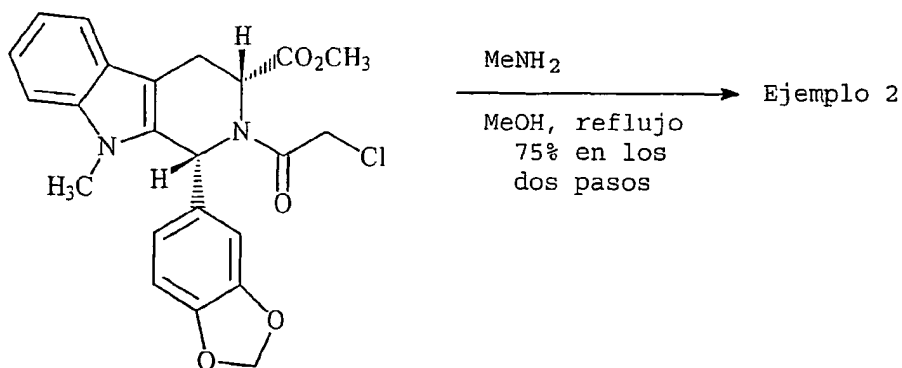


ESQUEMA DE REACCION 2

Intermediario 1



Intermediario 2



Preparación de clorhidrato del éster  
metílico de 1-metil-D-triptófano (Intermediario 1)

Se agrega mediante goteo cloruro de tionilo (1.3 ml, 18.4 mmoles) a una suspensión de 1-metil-  
5 D-triptófano (2.0 g, 9.2 mmoles) en MeOH (30 ml) a 0°C bajo un manto de nitrógeno. La mezcla resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante un total de 20 horas. El solvente se elimina a presión reducida y se  
10 tritura con Et<sub>2</sub>O (20 ml). Los sólidos se recolectan mediante filtración al vacío, después se seca en un horno al vacío a 60°C durante 3 días para obtener el intermediario 1 como un polvo blanquecino, el cual se utiliza sin purificación adicional (2.4 g,  
15 96%).

CCF R<sub>f</sub> (1:2 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) = 0.22.

Preparación del intermediario 2 cis-β-carbolina

20 Se agita una suspensión del intermediario 1 (2.4 g, 8.9 mmoles) y piperonal (1.5 g, 9.8 mmoles) en IPA (25 ml) a reflujo, bajo un manto de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla fría se diluye con IPA (20 ml), después se elimina el sólido  
25 mediante filtración al vacío. El material filtrado

se concentra para obtener un aceite de color café, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea en columna, eluyendo con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9), para obtener el intermediario 2  
5 como un sólido de color blanco, pero no se caracteriza (0.50 g, 16%).

CCF R<sub>f</sub> (1:2 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.84.

También se obtiene la *trans* carbolina como un sólido de color blanco, pero no se caracteriza  
10 (1.6 g, 50%).

CCF R<sub>f</sub> (1:2) = 0.76.

Preparación del intermediario 3 *cis*-  
cloroacetil-β-carbolina

15 Se agrega mediante goteo cloruro de cloroacetilo (0.13 ml, 1.6 mmoles) a una solución del intermediario 2 (0.44 g, 1.2 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0.22 ml, 1.6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0°C bajo un manto de nitrógeno. La mezcla se calienta  
20 lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La suspensión de color blanco resultante se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lava con salmuera (100 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. El solvente se elimina a presión reducida  
25 para obtener el intermediario 3 como una espuma de

color amarillo, la cual se utiliza sin purificación adicional (0.47 g).

CCF  $R_f$  (1:2 EtOAc/CHCl<sub>2</sub>) = 0.91.

5            Preparación del ejemplo 2

Se calienta una mezcla del intermediario 3  
crudo (0.46 g, 1.0 mmoles) y CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (2.5 ml, 0.5  
mmol, 2.0 M en THF) en CH<sub>3</sub>OH (20 ml) a reflujo, bajo  
un manto de nitrógeno durante 18 horas, después de  
10 lo cual se enfría la solución de color naranja  
resultante hasta temperatura ambiente. El solvente  
se elimina a presión reducida para obtener un  
aceite de color café. Este residuo se purifica  
mediante cromatografía de vaporización instantánea  
15 en columna, eluyendo con EtOAc/CHCl<sub>3</sub> (1:3), para  
obtener el ejemplo 2 como un polvo de color ámbar  
(0.3 g, 75% en los dos pasos).

P.f.: 228-231°C.

CCF  $R_f$  (1:3 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) = 0.41.

20            <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.68 (d, J =  
7.9. Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz,  
1H), 7.80 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (s,  
1H), 5.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H),  
4.12 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 17.4 Hz, 1H),  
25 3.80-3.75 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.03 (s, 3H).

API MS m/z 404 ( $C_{23}H_{21}N_3O_4 + H$ )<sup>+</sup>.

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = +10.0^\circ$  (c = 1.0,  $CHCl_3$ ).

Análisis calculado para  $C_{23}H_{21}N_3O_4$ : C, 66.98;  
H, 5.38; N, 10.19.

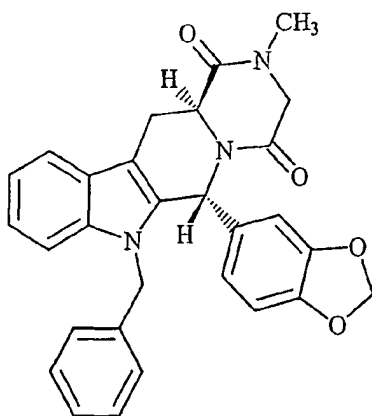
5            Encontrado: C, 67.26; H, 5.38; N, 9.83.

Se confirma que la estereoquímica del  
ejemplo 2 es la del isómero *cis* deseado mediante  
una serie de experimentos de diferencia NOE: un  
incremento NOE positivo desde el protón de C12a a  
10 4.24 ppm hasta el protón de C6 a 6.30 ppm; un  
incremento NOE positivo desde el protón de C6 a  
6.30 ppm hasta el protón de C12a a 4.24 ppm.

### EJEMPLO 3

15    (6R,12aS)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-bencil-2-metil-  
2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]-  
pirido[3,4-b]indol-1,4-diona

20

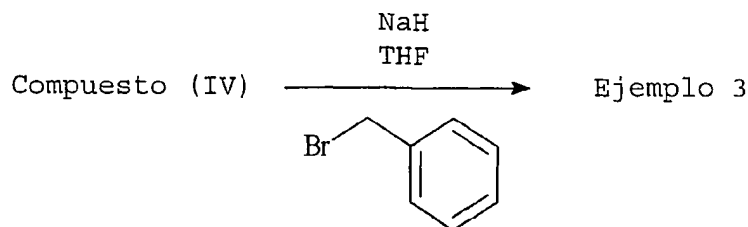


25

El ejemplo 3 se prepara en un paso a partir

del compuesto (IV) mediante alquilación con bromuro de bencilo. Al igual que con el ejemplo 1, las condiciones de reacción básicas dan como resultado la epimerización completa del compuesto (IV).

5



10           Se carga un matraz seco bajo un manto de nitrógeno con 2.05 g (5.26 mmoles) del compuesto (IV) y THF seco, después se enfría hasta 0°C con agitación. Se agrega NaH (0.32 g, 7.9 mmoles) como una dispersión al 60% en aceite en varias

15   porciones. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente en un lapso de 15 minutos, después se agregan 0.69 ml (5.8 mmoles) de bromuro de bencilo. Después de 20 horas, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con

20   NaHSO<sub>4</sub> al 3%, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y el solvente se elimina en un rotavapor. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea (4.8 x 23 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/MeOH

25   (90:10:1) para obtener después de secar al vacío

2.14 g (85% de rendimiento) de un sólido amorfo de color blanco.

P.f. 110-145°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.59 (d,  $J = 7.6$ , 1H),  
 5 7.40 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.88-6.80  
 (m, 4H), 6.71 (s, 1H); 6.58 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 6.00  
 (d,  $J = 10.8$ , 2H), 5.36 (d,  $J = 16.8$ , 1H), 4.75 (d,  $J$   
 = 16.8, 1H), 4.23 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 4.12 (d de d,  $J_1$   
 = 11.7,  $J_2 = 4.0$ , 1H), 3.99 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 3.35 (d  
 10 de d,  $J_1 = 14.1$ ,  $J_2$  oscurecido por el pico  
 correspondiente al agua, 1H), 3.01 (d de d,  $J_1 = 12.1$ ,  
 $J_2 = 15.1$ , 1H), 2.83 (s, 3H).

CCF  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ ) (90:10:1) = 0.31.

MS  $m/z$  502 ( $M+\text{Na}$ ).

15  $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -230.2$  ( $c = 0.1$ , DMSO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 72.64;  
 H, 5.25; N, 8.76.

Encontrado: C, 72.46; H, 5.40; N, 8.42.

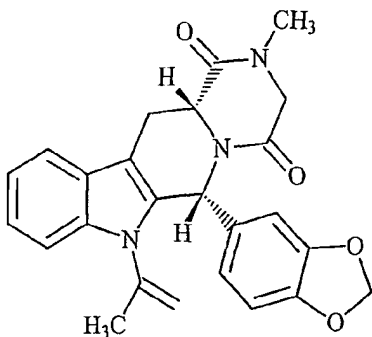
La estereoquímica *trans* se confirma  
 20 mediante experimentos HMQC y NOE: HMQC asigna un  
 singulete a 6.80 ppm al protón de C6; incremento  
 NOE positivo observado desde C12a (4.12 ppm) hasta  
 los protones del arilo colgante a 6.58 ppm y 6.71  
 ppm y no para C6, y no se observa NOE desde C6  
 25 hasta C12a.

EJEMPLO 4

(6R,12aR)-7-acetil-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-  
2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]-  
pirido[3,4-b]indol-1,4-diona

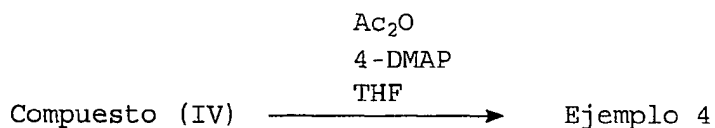
5

10



El ejemplo 4 se prepara mediante acetilación del compuesto (IV) utilizando anhídrido acético.

15



Se suspenden el compuesto (IV) (2.01 g, 5.16 mmoles), 4-di-metilaminopiridina (0.946 g, 7.74 mmoles), y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.97 ml, 10 mmoles) en THF en un matraz seco bajo un manto de nitrógeno y se agita magnéticamente. La reacción se monitorea mediante CCF. Después de 24 horas, se agregan 0.97 ml adicionales de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Después de 7 días, la



reacción se extingue mediante dilución con EtOAc, y tratamiento acuoso (se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{HCl}$  1N, y solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se limpia en un rotavapor). El residuo se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea (4.8 x 22 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ ) (90:10:1) para obtener, después de secar al vacío, 1.87 g (84%) de un sólido amorfo de color blanco.

10 P.f.: 145-159°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.85 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 5.92 (d,  $J = 4.4$ , 2H), 4.42 (d de d,  $J_1 =$  11.7,  $J_2 = 4.5$ , 1H), 4.21 (d,  $J = 17.0$ , 1H), 3.93 (d,  $J = 17.1$ , 1H), 3.55 (d de d,  $J_1 = 16.4$ ,  $J_2 = 4.7$ , 1H), 2.96 (d de d,  $J_1 = 16.4$ ,  $J_2 = 12.6$ , 1H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

CCF  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ ) (90:10:1) = 0.22.

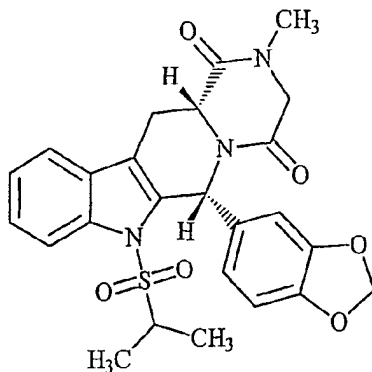
20 MS  $m/z$  454 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ , 0.33  $\text{H}_2\text{O}$ :  
C, 65.91; H, 4.99; N, 9.61.

Encontrado: C, 65.95; H, 4.75; N, 9.64.

La estereoquímica *cis* se confirma mediante  
25 experimentos NOE: incrementos NOE positivos

## 5



Se evalúan los compuestos de la fórmula estructural (I) respecto a la capacidad de inhibir PDE5. La capacidad de un compuesto para inhibir la

actividad de PDE5 está relacionada con el valor de  $CI_{50}$  para el compuesto, es decir, la concentración de inhibidor requerida para el 50% de inhibición de la actividad enzimática. El valor de  $CI_{50}$  para los 5 compuestos de la fórmula estructural (I) se determina utilizando PDE5 recombinante de humano.

Los compuestos de la presente invención típicamente presentan un valor de  $CI_{50}$  contra PDE5 recombinante de humano menor de 50  $\mu$ m 10 aproximadamente, y de preferencia menor de 25  $\mu$ m aproximadamente, y de manera más preferida menor de 15  $\mu$ m. Los compuestos de la presente invención típicamente presentan un valor de  $CI_{50}$  contra PDE5 recombinante de humano menor de 1  $\mu$ m 15 aproximadamente, y con frecuencia menor de 0.05  $\mu$ m aproximadamente. Para obtener la ventaja total de la presente invención, un inhibidor de PDE5 de la presente invención tiene una  $CI_{50}$  de 0.1 nM aproximadamente hasta 15  $\mu$ m aproximadamente.

20 Se pueden obtener la producción de PDEs recombinantes de humano y las determinaciones de  $CI_{50}$  utilizando métodos bien conocidos en la técnica. A continuación se describen métodos de ejemplo.

Expresión de PDEs de humanoExpresión en *Saccharomyces cerevisiae*  
(levadura)

Se efectúa la producción recombinante de  
5 PDE1B, PDE2, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5 y PDE7  
en una forma similar a la descrita en el ejemplo 7  
de la patente E.U.A. No. 5,702,936, incorporada en  
la presente invención para referencia, excepto que  
el vector para transformación de la levadura, el  
10 cual se deriva del plásmido ADH2 básico descrito en  
Price et al., *Methods in Enzymology*, 185, pp. 308-  
318 (1990), incorpora al promotor ADH2 de levadura y  
las secuencias de terminador y el hospedero  
*Saccharomyces cerevisiae* es la cepa BJ2-54  
15 deficiente de proteasa, depositada el 31 de agosto  
de 1998 en el Depósito Americano de Cultivos Tipo  
(ATCC), Manassas, Virginia, bajo el número de acceso  
ATCC 74465. Las células de hospedero transformadas  
se cultivan en medio 2X SC-leu, pH 6.2, con metales  
20 traza y vitaminas. Después de 24 horas, se agrega  
medio YEP que contiene glicerol a una concentración  
final de 2 X YET/3% de glicerol. Aproximadamente 24  
horas después, las células se cosechan, se lavan y  
se almacenan a -70°C.

Preparaciones de fosfodiesterasa de humanoDeterminaciones de la actividad de fosfodiesterasa

Se determina la actividad de fosfodiesterasa de las preparaciones de la siguiente manera. Se efectúan pruebas para PDE utilizando una técnica de separación con carbón, esencialmente en la forma descrita en Loughney et al. (1996). En esta prueba, la actividad de PDE convierte [32P]AMPc o [32P]GMPc a los [32P]5'-AMP o [32P]5'-GMP correspondientes en proporción a la actividad de PDE presente. El [32P]5'-AMP o [32P]5'-GMP se convierte después, en forma cuantitativa, en el [32P]fosfato libre y en la adenosina o guanosina sin marcar mediante la acción de la 5'nucleotidasa de veneno de víbora. Por lo tanto, la cantidad de [32P]fosfato liberado es proporcional a la actividad de la enzima. La prueba se efectúa a 30°C en una mezcla de reacción de 100 µl que contiene (concentraciones finales) Tris HCl 40 mM (pH 8.0), 1 µM de ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, y 0.1 mg/ml de seroalbúmina de bovino (BSA). La enzima PDE está presente en cantidades que producen <30% de hidrólisis total del substrato (condiciones de prueba lineal). La prueba se inicia mediante la adición del substrato ([32P]AMPc o GMPc 1 mM), y la mezcla se

incuba durante 12 minutos. Después se agregan 75 µg de veneno de *Crotalus atrox*, y se continúa incubando durante 3 minutos (15 minutos en total). La reacción se detiene mediante adición de 200 µl de carbón 5 activado (suspensión de 25 mg/ml en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1 M, pH 4). Después de centrifugar (750 X g durante 3 minutos) para sedimentar el carbón, se toma una muestra del sobrenadante para determinar la radioactividad en una contadora de destello y se 10 calcula la actividad de PDE.

Purificación de PDE5 a partir de *S. cerevisiae*

Los comprimidos de células (29 g) se 15 descongelan sobre hielo con un volumen igual de solución reguladora para lisis (Tris HCl 25 mM, pH 8, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM de DTT, 1 mM de benzamidina, y 10 µM ZnSO<sub>4</sub>). Las células se lisan en un aparato Microfluidizer® (Microfluidics Corp.) utilizando 20 nitrógeno a 14,060 kg/cm<sup>2</sup>. El lisado se centrifuga y se filtra a través de filtros desechables de 0.45 µm. El material filtrado se aplica a una columna de Q SEPHAROSE® Fast Flow de 150 ml (Pharmacia). La columna se lava con 1.5 volúmenes de solución 25 reguladora A (Bis-Tris propano 20 mM, pH 6.8, 1 mM de

MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM de DTT, 10 µM de ZnSO<sub>4</sub>) y se eluye con un gradiente escalonado de 125 mM de NaCl en solución reguladora A seguido por un gradiente lineal de 125-1000 mM de NaCl en solución reguladora A. Las 5 fracciones activas provenientes del gradiente lineal se aplican a una columna de hidroxiapatita de 180 ml en solución reguladora B (Bis-Tris propano 20 mM (pH 6.8), 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM de DTT, 10 µM de ZnSO<sub>4</sub>, y 250 mM de KCl). Después de cargar, la columna se 10 lava con 2 volúmenes de solución reguladora B y se eluye con un gradiente lineal de 0-125 mM de fosfato de potasio en solución reguladora B. Las fracciones activas se combinan, se precipitan con sulfato de amonio al 60%, y se vuelven a suspender en solución 15 reguladora C (Bis-Tris propano 20 mM, pH 6.8, 125 mM de NaCl, 0.5 mM de DTT y 10 µM de ZnSO<sub>4</sub>). La combinación se aplica a una columna de SEPHACRYL® S-300 HR de 140 ml y se eluye con solución reguladora C. Las fracciones activas se diluyen hasta 50% con 20 glicerol y se almacenan a -20°C.

Las preparaciones resultantes tienen una pureza de aproximadamente 85% mediante SDS-PAGE. Estas preparaciones tienen actividades específicas de 3 µmol aproximadamente de GMPc hidrolizado por minuto 25 por mg de proteína.

Efecto inhibidor sobre GMPC-PDE

Se mide la actividad GMPC-PDE de los compuestos de la presente invención utilizando una prueba en un solo paso adaptada a partir de Wells et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 384, 430 (1975). El medio de reacción contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, 5 mM de acetato de magnesio, 250 µg/ml de 5'-nucleotidasa, 1 mM de EGTA, y 0.15 µM de 8-[H<sup>3</sup>]-GMPC. A menos que se indique de otra manera, la enzima utilizada es una PDE5 recombinante de humano (ICOS Corp., Bothell, Washington).

Los compuestos de la invención se disuelven en DMSO presente finalmente a una concentración de 2% en la prueba. El tiempo de incubación es de 30 minutos durante el cual la conversión total del substrato no supera al 30%.

Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos examinados se determinan a partir de curvas de concentración-respuesta utilizando típicamente concentraciones en el intervalo de 10 nM hasta 10 µM. Las pruebas contra otras enzimas de tipo PDE utilizando metodología estándar demuestran que los compuestos de la invención son selectivos para la enzima PDE específica de GMPC.



Datos biológicos

Se encontró que los compuestos de conformidad con la presente invención típicamente presentan un valor  $CI_{50}$  menor de 500 nM (es decir, 0.5  $\mu$ M). Los datos de la prueba *in vitro* para los compuestos representativos de la invención, se suministran en el siguiente cuadro:

CUADRO 1

10

Resultados in vitro

Ejemplo	$CI_{50}$ de PDE5 ( $\mu$ M)
1	0.124
2	0.571
3	0.313
4	0.007

15

Desde luego, se pueden hacer varias modificaciones y variaciones de la invención como se indicó anteriormente en la misma sin alejarse del alcance y campo de la misma, y por lo tanto, solo se deben imponer limitaciones como las indicadas por las reivindicaciones anexas.

20

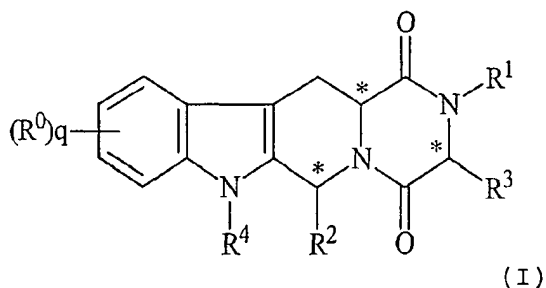
NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento se considera como novedad y por lo tanto se reclama como  
 5 propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula:

10



15 en la cual:

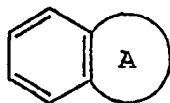
$R^0$ , de manera independiente, se selecciona del grupo que consiste de halógeno y alquilo de  $C_{1-6}$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , halogeno-alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , cicloalquil( $C_{3-8}$ )-alquilo de  $C_{1-3}$ , aril-alquilo de  $C_{1-3}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )arilo, y heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de  
 25 un anillo aromático monocíclico opcionalmente

sustituido que se selecciona del grupo que consiste de benceno, tiofeno, furano, y piridina, y un anillo bicíclico opcionalmente sustituido

5



en el cual el anillo fusionado A es un anillo de 5 o 6 eslabones, saturado o parcial o completamente insaturado, y comprende átomos de carbono y  
10 opcionalmente uno o dos heteroátomos que se seleccionan a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$ ,

o  $R^1$  y  $R^3$  forman juntos un componente de  
15 cadena alquilo o alquénilo de 3 o 4 eslabones de un anillo de 5 o 6 eslabones;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de  $C_{3-8}$ , alquénilo de  $C_{2-6}$ , alquilen( $C_{1-3}$ )-arilo, aril-  
20 alquilo de  $C_{1-3}$ , heteroaril-alquilo de  $C_{1-3}$ ,  $C(=O)R^a$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)-NR^aR^b$ ,  $C(=S)NR^aR^b$ ,  $SO_2R^a$ ,  $SO_2OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $S(=O)R^a$ ,  $S(=O)NR^aR^b$ ,  $C(=O)NR^a$ -  
alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$ ,  $C(=O)NR^a$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-Het,  $C(=O)$ -  
alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo,  $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-heteroarilo,  
25 alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo sustituido con uno o más de

$\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  
 $\text{OR}^a$ , alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{NR}^a\text{R}^b$ , y O-alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-Het, alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{C}(=\text{O})$ -alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-  
 arilo, alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{C}(=\text{O})$ -alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-heteroarilo,  
 5 alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{C}(=\text{O})$ -Het, alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{C}(=\text{O})$ - $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{OR}^a$ , alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ , alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-  
 O-alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{OR}^a$ , alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{NR}^a\text{R}^b$ , alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-  
 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ , y alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )-O-alquilen( $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ;

Het representa un anillo heterocíclico de 5  
 10 o 6 eslabones, saturado o parcial o completamente  
 insaturado, que contiene por lo menos un heteroátomo  
 que se selecciona del grupo que consiste de oxígeno,  
 nitrógeno y azufre, y sustituido opcionalmente con  
 alquilo de  $\text{C}_{1-4}$  o  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ;

15  $\text{R}^a$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , arilo, aril-alquilo de  $\text{C}_{1-3}$ ,  
 alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo  
 de  $\text{C}_{1-3}$ , y alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-heteroarilo;

$\text{R}^b$  se selecciona del grupo que consiste de  
 20 hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, aril-  
 alquilo de  $\text{C}_{1-3}$ , heteroaril-alquilo de  $\text{C}_{1-3}$ ,  
 alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )- $\text{N}(\text{R}^a)_2$ , alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-arilo, alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-  
 Het, halógeno-alquilo de  $\text{C}_{1-3}$ , cicloalquilo de  $\text{C}_{3-8}$ ,  
 heterocicloalquilo de  $\text{C}_{3-8}$ , alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-heteroarilo,  
 25 alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ , y alquilen( $\text{C}_{1-3}$ )-heterociclo-

alquilo de  $C_{3-8}$ ;

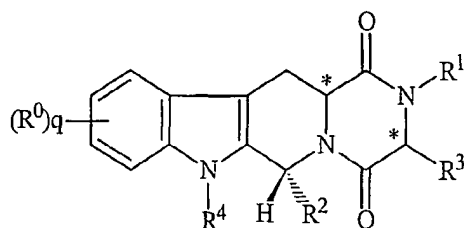
o  $R^a$  y  $R^b$  se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 eslabones, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo;

5             $q$  es 0, 1, 2, 3, o 4; y

las sales e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula:

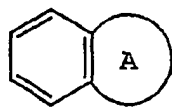
10



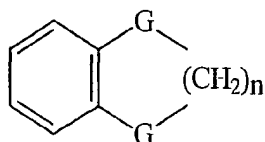
15 y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $q$  es 0, o  $R^0$  se selecciona del grupo que consiste de halógeno y  
20 alquilo de  $C_{1-3}$ .

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  es el anillo bicíclico opcionalmente sustituido



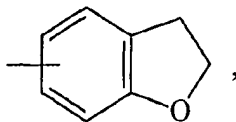
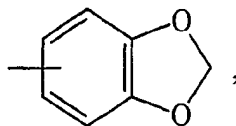
5.- El compuesto de conformidad con la  
5 reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  es



10 y porque  $n$  es un número entero de 1 o 2, y  $G$ , de  
manera independiente, es  $C(R^a)_2$ , O, S, o  $NR^a$ .

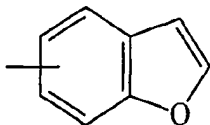
6.- El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  se  
selecciona del grupo que consiste de

15



20

y

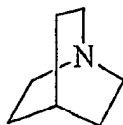


25

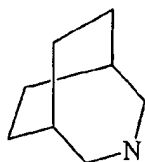
7.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque el grupo  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $C(=O)R^a$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ , arilo, heteroarilo, alquilen( $C_{1-4}$ )-Het, alquilen( $C_{1-4}$ )-heteroarilo, alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)$ -Het, alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$  y alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aC(=O)R^a$ .

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $C(=O)R^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )-Het, en el cual Het se selecciona del grupo que consiste de piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, tetrahidrofurano, piperidinilo,



, y



;

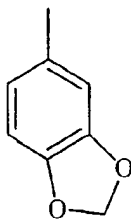
20

alquilen( $C_{1-4}$ )- $C_6H_5$ , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que se seleccionan del grupo que consiste de  $C(=O)OR^a$ ,  $NR^aR^b$ ,  $NR^aSO_2CF_3$ ,  $SO_2NR^aR^b$ , CN,

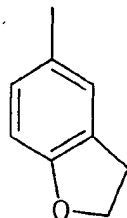
OR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>a</sup>, alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, O-alquilen(C<sub>1-4</sub>)-arilo, y O-alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a</sup>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-bencilo; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a</sup>, alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-OR<sup>a</sup>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y alquilen(C<sub>1-4</sub>)-NHC(=O)R<sup>a</sup>.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilen(C<sub>1-4</sub>)-arilo, C(=O)R<sup>a</sup>, y SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

10 10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque q es 0 o R<sup>0</sup> es halógeno o metilo; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y halógeno-alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que  
15 consiste de



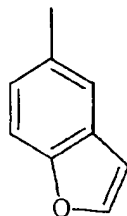
20



, y

25





;

5

$R^3$  es alquilo de  $C_{1-6}$ ; y  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $C(=O)R^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ , alquilen( $C_{1-4}$ )-arilo, alquilen( $C_{1-4}$ )- $C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)OR^a$ , alquilen( $C_{1-4}$ )- $NR^aR^b$ , y alquilen( $C_{1-4}$ )- $OR^a$ .

10

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque  $q$  es 0,  $R^1$  es metilo,  $R^3$  es hidro, y  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de metilo, bencilo,  $C(=O)CH_3$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $CHO$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_4C(=O)OH$ ,  
 15  $C(=O)OCH_3$ ,  $CH_2NHCH_2C_6H_5$ ,  $CH_2NH_2$ , y  $CH_2OH$ .

12. El compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:

(6R,12aS)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,7-dimetil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona;  
 20

(6R,12aR)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,7-dimetil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona;

(6R,12aS)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-bencil-2-metil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]-  
 25

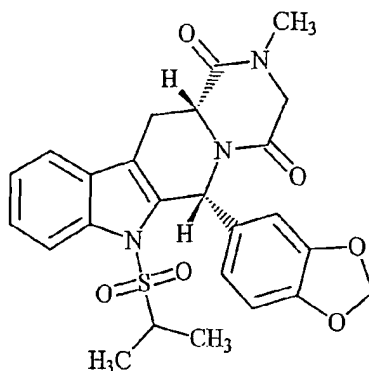
pirido[3,4-b]indol-1,4-diona; y

(6R,12aR)-7-acetil-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino-[1',2':1,6]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona;

5 y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

13.- Un compuesto que tiene la fórmula

10



15 14.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 15.- Un método para tratar un animal de género masculino o femenino en el tratamiento de una condición en la cual la inhibición de una PDE específica de GMPC es de beneficio terapéutico, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprenda  
25 un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

16.- El método de la reivindicación 15, en el cual la condición es disfunción eréctil masculina.

5           17.- El método de la reivindicación 16, en el cual el tratamiento es un tratamiento oral.

18.- El método de la reivindicación 15, en el cual la condición es trastorno de excitación sexual femenina.

10           19.- El método de la reivindicación 18, en el cual el tratamiento es un tratamiento oral.

20.- El método de la reivindicación 15, en el cual la condición se selecciona del grupo que consiste de angina estable, angina inestable, angina variante, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma, síndrome de tensión respiratoria aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, aterosclerosis, una condición de persistencia reducida de los vasos sanguíneos, una enfermedad vascular periférica, un trastorno vascular, trombocitopenia, una enfermedad inflamatoria, infarto al miocardio, apoplejía, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, úlcera

15

20

25

péptica, un trastorno de la motilidad gástrica, angioplastia transluminal post-percutánea de la coronaria, angioplastia de la carótida, estenosis de injerto de cirugía de marcapasos, osteoporosis, parto  
5 prematuro, hipertrofia prostática benigna y síndrome de intestino irritable.

21.- Un método para tratar una condición en el cual la inhibición de una PDE específica de GMPC es de beneficio terapéutico, en un cuerpo de animal  
10 humano o no humano, que comprende administrar a dicho cuerpo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

22.- Un método para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil masculina o  
15 trastorno de la excitación sexual femenina, que comprende administrar a un animal una dosis efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 23.- El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de una condición en la cual la inhibición de una PDE específica de GMPC es de un beneficio  
25 terapéutico.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen compuestos de la fórmula estructural general (I) y el uso de los compuestos y sales y solvatos de los mismos, como agentes terapéuticos. En particular, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa específica de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (PDE específico de GMPc), en particular PDE5, y tienen utilidad en una variedad de áreas terapéuticas en las cuales dicha inhibición se considera benéfica, incluyendo el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disfunción eréctil.